Über haemolytischen Ikterus.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät der Georg August-Universität zu Göttingen

vorgelegt am 27. Januar 1920 von

Fritz Lange, approb. Arzt, Magdeburg.
Tauentzienstr. 12.

Aus der medizinischen Poliklinik, Göttingen. Prof. Bruns.
Chef der medizinischen Klinik: Prof. E. Meyer.

Druck von E. Baensch jun. in Magdeburg.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem Vater
gewidmet.

Inhalt.

Seite

A. Definition 5
Grundtypen
Name
Historisches 6

B I. Fall Gertrud H. 8
Untersuchungen 10

II. Symptome, deren Entstehung und Beziehung zum Fall
a) Ikterus 13
b) Blut 16
c) Milz, Leber 22
d) Haemolytische Krisen 24

III. Ursache des haemolytischen Ikterus 25
Ergebnisse der Milzexstirpation 28

C. Therapie, spez. wann ist Splenektomie erlaubt 31

Definition.

Unter haemolytischem Ikterus versteht man eine ausgesprochen chronische Erkrankung, die hauptsächlich mit den drei Symptomen: acholurischer Ikterus, Milzschwellung und Anaemie mit Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen verläuft. Damit soll nicht gesagt sein, daß unbedingt alle drei Symptome vereint sein müssen; wie auch bei anderen Erkrankungen mit scharf umrissenem Krankheitsbild das eine oder andere Symptom fehlen kann, so vermißt man auch hier gelegentlich eines der grundlegenden Symptome.

Obwohl erst seit etwa 20 Jahren durch Minkowski und Chauffard das Krankheitsbild in seinen Grundzügen aufgestellt wurde, so hat sich doch in dieser Zeit eine große Literatur darüber gebildet. Denn das merkwürdige Krankheitsbild erregte sehr schnell das Interesse der Ärzte.

Grundtypen.

Man kann in der Hauptsache zwei Grundtypen der Krankheit unterscheiden: eine familiär auftretende Art, die im allgemeinen in ihrem Verlaufe weniger schwer erscheint und häufig dem Patienten keinerlei Beschwerden macht, und eine erworbene Form mit meist heftigeren Krankheitserscheinungen. Beide Typen sind nicht so scharf geschieden, daß man sie getrennt von einander betrachten könnte; und doch weisen sie in ihren Krankheitserscheinungen so viel Verschiedenheit auf, daß sich wohl im Laufe der Zeit eine genauere Unterscheidung ergeben wird.

Name.

Der Name haemolytischer Ikterus trifft nicht ganz das Wesen der Erkrankung. Er deutet nur eines der vielen Symptome an und ist durchaus nicht erschöpfend. Deshalb haben viele Autoren andere Benennungen in Vorschlag gebracht,

so z. B. Brulé (9) haemolytischer Zustand mit Ikterus, Weber und Dorner (85) Anaemia splenomegalica, und Huber (29) schlägt vor, die Erkrankung nach den beiden ersten Beschreibern Chauffard und Minkowski zu benennen. Jedoch hat sich die Bezeichnung haemolytischer Ikterus so eingebürgert, daß wir, bevor wir nicht Genaueres über die tieferen Zusammenhänge wissen, bei dem Namen bleiben müssen.

Die Ursache, weshalb trotz vieler Forschungen über Aetiologie und Pathogenese vieler Krankheitssymptome noch Unklarheit herrscht und die Meinungen scharf einander widerstreiten, liegt in verschiedenen Tatsachen. Einmal wissen wir über die physiologische und pathologische Funktion der Milz noch sehr wenig, ja, haben Vieles erst durch die Erforschung des Krankheitsbildes selbst erfahren. Zudem hat die Haematologie erst in den letzten Jahren die Fortschritte gezeitigt, die zur Aufdeckung des Wesens der Erkrankung gedient haben.

Diese Arbeit soll dazu beitragen, an Hand eines hier beobachteten Falles, bei dem die Milzexstirpation vorgenommen worden ist, durch Abwägung der verschieden in der Literatur aufgetauchten Meinungen und durch eigene Versuche zu seinem Teil zur Klärung der noch strittigen Fragen beizutragen.

Historisches.

Zunächst seien einige historische Bemerkungen gestattet, um gleichzeitig in das Wesen der Erkrankung einzuführen. Im Jahre 1900 stellten fast gleichzeitig Minkowski und Chauffard die Grundzüge des haemolytischen Ikterus auf. Minkowski stellte auf den Verhandlungen des Kongresses für Innere Medizin (52) fünf Mitglieder einer Familie vor, die von Geburt aus mit Milzschwellung und Ikterus behaftet waren. Minkowski konnte auch zum ersten Mal über eine Sektion einer infolge von Pneumonie gestorbenen Patientin berichten, die schon die bemerkenswerte Tatsache aufdeckte, daß an der beträchtlich vergrößerten Milz außer einer starken kongestiven Stauung nichts Bemerkenswertes zu finden war. Diese familiäre Erkrankung erwies sich bei einigen Familienmitgliedern als durchaus gutartig; denn viele starben trotz ihrer Erkrankung

erst hoch betagt. Bemerkenswert war der Befund des Urins, der niemals Bilirubin, jedoch stets Urobilin in reichlichen Mengen enthielt. Vieles sprach gegen einen gewöhnlichen Retensionsikterus: keine Hauterscheinung, keine Pulsverlangsamung, keine Entfärbung der Faeces. Die Leber zeigte nur teilweise eine Beteiligung durch leichte Vergrößerung und Schmerzhaftigkeit. Den Blutbefund gibt Minkowski bei seinen Fällen als normal an.

Nach ihm mehrten sich die Fälle, in denen gleiche Erkrankungen beobachtet wurden. Besonders die Franzosen boten ein reiches Material. Nachdem Chauffard (11, 12, 13, 14) seine Fälle veröffentlicht hatte, folgten andere französische Autoren wie Lereboullet (38), Gilbert (22, 23) u. a. Somit war das Krankheitsbild des familiären haemolytischen Ikterus in seinen Grundzügen aufgestellt. Jedoch ein Hauptsymptom, die Blutveränderung, war noch nicht bekannt.

Wieder war es Chauffard, der zuerst auf die bemerkenswerte Erscheinung hinwies, daß die Resistenz der roten Blutkörperchen, besonders wenn man sie mit physiologischer Kochsalzlösung mehrmals gewaschen, zum Versuche benutzte, eine erhebliche Herabsetzung gegenüber normalen gewaschenen roten Blutkörperchen aufwies, und zwar sowohl gegen physikalische wie chemische Einwirkung.

Bettmann (7) machte zuerst auf eine besondere Form des chronischen Ikterus aufmerksam, in der keine familiäre Belastung festzustellen war. Sie unterschied sich insofern von den bisher beschriebenen, als sie zu Exacerbationen neigte, die durch allerlei geistige und körperliche Anstrengungen hervorgerufen werden konnten. Das Blutbild zeigte eine ähnliche Beschaffenheit wie das des familiären Ikterus, nämlich eine verminderte Zahl der roten Blutkörperchen bei herabgesetztem Haemoglobingehalt. Das Blutserum enthielt Haemoglobin. Auch er konnte die verminderte Widerstandskraft der roten Blutkörperchen nachweisen und machte zuerst auf die abnorme Neigung des Blutes zur Gerinnung aufmerksam. Nach diesen Arbeiten erschienen zahlreiche andere Beobachtungen, die nur in Einzelheiten von den beschriebenen abweichen, oder diese ergänzen. Die folgende Tabelle 1

wird näheren Aufschluß über die zahlenmäßige Verteilung der einzelnen Symptome geben.

Ich will an dieser Stelle nicht näher auf die geschichtliche Entwicklung eingehen, da ich sie später noch mehrfach streifen werde.

Ich berichte nunmehr über den Krankheitsfall

Krankheitsbericht: s. Tabelle 3.

Gertrud H., 25 Jahre alt, Vater an Lungenkrebs gestorben. Sie selber wurde gelb geboren und war 14 Tage lang gelb. In ihrer Familie haben sich keinerlei Lebererkrankungen gefunden. Von jeher schwächlich und zart gebaut. Mit Bewußtsein erkrankte sie zuerst im 12. Jahre an Gelbsucht. Dauer drei bis vier Wochen. Solange Bettruhe.

Im 14. Jahre größte Schwäche. Blutungen aus Mund und Nase. Konnte nichts mehr essen. Künstliche Ernährung. Gelbsucht 8 Wochen Dauer. Blutflecke auf der Wäsche waren kaum mehr rot gefärbt. „Man sah nicht mehr, daß der Fleck Blut war." Bei jeder Bewegung trat Blutung aus Nase und Mund ein. Auch später sehr viel Blut aus der Nase. Seither ganz frisch; nur immerfort leichte und leichteste Gelbsuchtsanfälle.

Mit 17 Jahren Blinddarmoperation. Am vierten Tage nach der Operation schweres Fieber mit Gelbsucht, zwei Tage dauernd; dann Gelbsucht wie weggeblasen. Mit 12 Jahren Milzschwellung entdeckt. Mit 16 Jahren häufig Gallenbrechen, drei Wochen lang; damals Situs inversus festgestellt (Leber mit Milz verwechselt). Jedes Jahr mehrmals ganz plötzlich Milzschwellung mit Druckschmerz, Gelbsucht und Mattigkeit. Dauer des Anfalls drei bis acht Tage. Fieber dabei erst das letzte Mal. Gelbsuchtsanfälle besonders nach Aufregung sehr häufig. Sie kommen wie angeflogen und dauern ½ bis 1 Stunde. Bei jeder Erkältung schwillt die Milz und Gelbsucht und Fieber tritt ein. Vor 14 Tagen hohes Fieber mit Milz-Leberschwellung und Gelbsucht.

15. X. (Blutbefund s. Tab. 2).

2. XI. In den letzten Tagen viel Druck in der Milzgegend; beim Stehen Gefühl von Übelsein; Druck und

Schwäche im Kreuz; appetitlos. (Blutbefund s. Tab. 2). Spuren von Isolysinen im Serum, aber keine Autolysine.

Serum wird einem Kaninchen in einer Menge von 4 ccm unter die Haut gespritzt. Es erfolgt keine Reaktion.

Am 8. XII. wird durch Herrn Prof. Stich die Milzexstirpation vorgenommen. Die Operation verläuft ohne Komplikationen. Außer der Milz werden zwei Nebenmilzen in der Größe eines Taubeneies und einer Erbse entfernt.

Milz: Gewicht der Milz 1300 g, 24 cm lang, 14 cm breit, 5 cm dick.

Am Abend der Operation beträgt die Temperatur 37,1.

Am nächsten Abend 39,9. Es hat sich eine Lungenentzündung entwickelt. (Temperaturen s. Tab. 3).

Vom 12. ab wird zweitägig das Blut untersucht (s. Tab. 2).

16. XII. Im Urin starker Eiweißgehalt; zahlreiche granulierte Zylinder. Methaemoglobin. Die Farbe des Harns ist schwarzgrau.

19. XII. Die Zahl der Zylinder hat etwas abgenommen. Die Leber ist vergrößert und ragt gut 3 Finger breit über den Rippenrand. Patientin hat Druckgefühl und leichte Schmerzen in der Lebergegend. Kein Methaemoglobin mehr im Urin.

22. XII. Eiweißgehalt des Urins nur noch spärlich; nur wenige Zylinder. Kein Methaemoglobin. Noch reichlich Urobilin.

29. XII. Die Temperatur ist gesunken. Patientin sieht außerordentlich blaß aus und fühlt sich sehr schwach. Urobilin immer noch sehr reichlich im Harn, desgleichen sehr viele Leukozyten.

9. I. 20. Auf der linken Seite hat sich ein neuer pneumonischer Herd gebildet. Es besteht starker Hustenreiz, ähnlich dem des Keuchhustens.

14. I. Patientin steht einige Stunden auf und fühlt sich wohler.

23. I. Das Befinden hat sich so weit gebessert, daß Patientin in den nächsten Tagen entlassen werden soll. Heute zum ersten Mal kein Urobilin mehr im Harne. Die Cystitis dauert an. Die Hustenanfälle bestehen fort.

Untersuchungen.

8. XII. 8 Uhr a. m. Milzextirpation. 9.30 Uhr Photographien.

10 h. 15 g Milz wird mit Seesand verrieben, mit gleichen Teilen physiologischer NaCl-Lösung filtriert.

Milzstücke werden in Formalin eingelegt.

Es werden Milzabstriche hergestellt.

12 h. Milzpreßsaft 2 ccm wird einem Kaninchen, dessen Blutstatus und Gewicht vorher festgestellt ist, subkutan eingespritzt. In den nächsten Tagen keine Gewichtsabnahme, außer einer leichten Steigerung der Leukozytenzahl keine wesentliche Veränderungen im Blutbefund.

1 h. Versuche mit Milzpreßsaft

1. Milzpreßsaft + normale rote Blutkörperchen	2. Milzpreßsaft + rote Blutkörperchen H.
3. physiolog. NaCl + normale rote Körperchen	4. physiolog. NaCl + rote Blutkörperchen H.

2 Stunden im Brutschrank, Zentrifugieren. Ergebnis: 1 und 3 keine Lyse, 2 und 4 geringe Lyse.

Pathologische Anatomie:

Milz: Oberfläche glatt; keine Verwachsung. Gewicht 1300 g. Querschnitt lebhaft rot. Trabekel deutlich. Abstrichpräparate: 80 % der weißen Blutkörperchen sind kleine und mittlere Lymphzellen; daneben große einkernige Leukozyten. Lymphozyten. Histologisch: Kapsel und Balken normaler Bau. Die Follikel erscheinen spärlicher, da sie durch die Kongestion der Pulpa weiter auseinanderliegen. Sie haben vermindertes Volumen und sind nicht gut begrenzt. Sie bestehen ausschließlich aus kleinen und mittleren Lymphzellen. Keine Keimzentren.

Arterien normal.

Periadventitielle Bindegewebswucherung; auch in der Pulpa um die kleinen penizillären Arterien herum. Reticulum nicht verdickt.

Die Pulpa zeigt starke Kongestion; wirkliche venöse Sini fehlen. Unterscheidung von Sinus und Marksträngen fast unmöglich. Bei Färbung mit Berliner Blaureaktion zeigt sich eisenhaltiges Pigment, vor allem in den Trabekeln gelagert.

Die Milz wird auf ihren Eisengehalt untersucht. Es finden sich im ganzen 3,76 g metallisches Eisen (5,29 Fe_2O_3).

Blut.

6. XII. Blutentnahme 9.30 h. Kontrollblutentnahme 10 h.

Je 15 ccm durch Schütteln (10 Min.) defibriniert. 2 mal gewaschen. Im ganzen eine Stunde lang.

3 h. p. m. Resistenzproben gegen je 0,2 % abfallende NaCl-Lösungen; 1 Tropfen gewaschener roter Bl. in je 2 ccm NaCl-Lösung. 1 Stunde warm gehalten, nach 6 Stunden Ergebnis abgelesen.

Ergebnis: Rote Bl.-Pat. Beginn der Lyse 0,74, deutlich 0,68, komplett 0,42.

Rote Bl.-Kontrolle. Beginn der Lyse 0,42; deutlich 0,38, komplett 0,28.

Serumproben:

Versuch 4 h. p. m.

1. Serum-Kontrolle + rote Bl.-Kontrolle	2. Serum-Kontrolle + rote Bl.-Pat.
3. Serum-Pat. + rote Bl.-Kontrolle	4. Serum-Pat. + rote Bl.-Pat.
5. Physiolog. NaCl-Lös. + rote Bl.-Kontr.	6. Physiolog. NaCl. + rote Bl.-Pat.

2 Stunden bei 37° gehalten, dann zentrifugiert.

Prüfung mit Spektroskop. 1, 2, 4, 5, 6 keine Lyse.

3 Spuren von Lyse.

Keine Agglutination.

22. XII. Blutentnahme 8 und 9 h. vorm. Rote Bl. werden gewaschen. Serum durch Absetzen gewonnen, dann zentrifugiert.

Resistenzproben:

Rote Bl.-Pat.: Beginn der Lyse 0,62, deutlich 0,58, komplett 0,40.

Rote Bl.-Kontrolle. Beginn der Lyse 0,44, deutlich 0,40, komplett 0,28.

Serumproben:

wie am 6. XII.

Ergebnis: 1 und 2 negativ, 3 und 4 deutlich rotgefärbt; Haemoglobinstreifen im Spektroskop.

Resistenzproben mit vorbehandelten roten Bl. 4 h. p. m.

a)

1 ccm gewaschener normaler roter Blutkörperchen.
+1 ccm Serum-Pat.

b)

1 ccm gewaschener normaler roter Blutkörperchen.
+1 ccm normales Serum,

werden 2 Stunden im Brutschrank bei 37° gehalten; mehrmals umgeschüttelt.

6 h. p. m. Blutkörperchen werden je 2 mal $^1/_2$ Stunde in der Zentrifuge gewaschen.

7,30 h. p. m. Resistenzproben gegen NaCl-Lösung. Je 1 Tropfen Blut in 2 ccm der Lösung usw. wie oben.

9,30 h. Ergebnis: Die Blutkörperchen a)
Minimumresistenz 0,52 Maximum 0,34
Die Blutkörperchen b)
Minimumresistenz 0,46 Maximum 0,30.

21. I. Blutentnahme 10 h. resp. 10,30 h. Behandlung des Blutes wie oben.

Resistenzproben wie 6. XII.

Ergebnis: Beginn 0,60; deutlich 0,54, komplett 0,38.
Kontrolle: Beginn 0,42; deutlich 0,38; komplett 0,28.

Serumproben: wie 6. XII.

1 bis 6 negativ.

Resistenzproben mit behandelten roten Bl.

wie 22. XII.

Ergebnis: rote Bl. a) Minimum 0,48, Max. 0,32.
rote Bl. b) Minimum 0,44, Max. 0,30.

Ikterus.

Der Ikterus ist nur ein Symptom des haemolytischen Ikterus. Daß diese Behauptung paradox klingt, liegt nur an dem schlecht gewählten Namen der Erkrankung. Zweifellos besteht sie aber zu Recht, denn es gibt Fälle, in denen bei sonst vollständigem Bilde des haemolytischen Ikterus der Ikterus fehlt. Wenn z. B. der Sohn einer Mutter, die unter allen Zeichen eines familiären haemolytischen Ikterus erkrankt ist, mit derselben Veränderung des haematologischen Bildes, mit Milzvergrößerung usw. erkrankt, nur keine Zeichen des Ikterus zeigt, so wäre es doch wohl gekünstelt, eine ganz andere Erkrankung bei dem Sohne als bei der Mutter zu diagnostizieren. Chauffard, der erwähnten Fall beschreibt (14) redet in solchem Falle von splenomegalischer Anaemie ohne Ikterus. Ähnliche Fälle berichten Kahn (32), Armand Delille (3) und Kleinschmidt (33), bei denen es sich allerdings stets um familiäre Formen der Erkrankung handelt (s. Tab. 1).

Der Ikterus kann zu den verschiedensten Zeiten auftreten. Gelegenheitsursachen scheinen seinen Einfluß zu begünstigen und hervorzurufen. Erkältungen und Erregungen, körperliche und geistige Anstrengungen, Infektionen, Schwangerschaft und Wochenbett finden sich als auslösendes Moment häufig in der Literatur angegeben. Der Ikterus bleibt dann entweder dauernd bestehen oder verschwindet nach kürzerer oder längerer Zeit wieder, um später von neuem in Erscheinung zu treten.

Ebenso unbeständig ist die Intensität des Ikterus. Neben dem häufig auftretenden generalisierten Ikterus finden sich zahlreiche Fälle, wo nur die Konjunktiven gelb verfärbt sind oder wo besonders Gesicht und Hände befallen sind. Im allgemeinen ist die Farbe der Häute bei weitem nicht so intensiv gelb wie beim Retentionsikterus. Die Farbe erscheint im Gegensatz zu diesem hier oft bleicher, dem Teint des Arabers, des Orientalen oder Kreolen vergleichbar (23).

Das Charakteristische für den Ikterus ist: die völlig normale oder gar auffallend stärkere Färbung der Stühle, das Vorhandensein von Urobilin bei Fehlen von Bilirubin im Harne und der Mangel jedes Hautjuckens und von Bradycardie selbst bei sehr starker Gelbfärbung der Häute; alles Zeichen, die den

haemolytischen Ikterus scharf von dem durch Retention oder Obstruktion entstehenden Ikterus trennen.

Zweifellos ist der erhöhte Blutzerfall die Grundursache für das Auftreten dieses Ikterus. Ob aber die Leber immer die eigentliche Bildnerin des Ikterus ist, oder ob es ganz ohne die Leber zu einem völlig haematogenen Ikterus kommen kann, darüber ist viel gestritten worden.

Der Nachweis von Haematoidinkristallen in alten Haematomen, von Bilirubin in zahlreichen Ex- und Transsudaten sprachen deutlich für die Bildung von Gallenfarbstoff ohne Leberbetätigung; Hymans v. d. Bergh und Snapper (30) spritzten einem Hunde — der normalerweise kein Bilirubin im Blute hat, — gewaschene rote Blutkörperchen unter die Kopfhaut und konnten hier später Bilirubin nachweisen.

War somit die Bildung von Bilirubin extrahepatogen bewiesen, war der Schluß, einen Ikterus bezw. eine allgemeine Cholämie haematogener Natur mit völliger Umgehung der Leber doch nicht haltbar, da die Leber die Fähigkeit besitzt, im Blute frei zirkulierende Gallenfarbstoffe, sogar in großer Menge, in sich aufzunehmen und in die Galle abzuscheiden. Das konnten Daumann und Pappenheim (16) nach Tierversuchen von Tarchanoff deutlich zeigen. Danach ist die Theorie des reinen haematogenen Ikterus abzulehnen. Die Versuche zeigen, daß ohne Schädigung der Leberzellen kein allgemeiner Ikterus auf die Dauer denkbar ist, da die normale Leber (neben ihrer Aufgabe der Gallenbildung), als Gallenausscheidungs- und Reinigungsorgan des Blutes dient.

Während man in Deutschland die Theorie des haematogenen Ikterus jetzt völlig aufgegeben hat, halten einige französische Autoren in gewissen Fällen weiter daran fest (87).

Die Theorie des Suppressionsikterus, die früher geltend war, beruhte noch auf der irrtümlichen Anschauung, daß die Leber ausschließlich Gallenausscheidungsorgan sei, aber keine Galle selber bilde. Sie ließ Bilirubinaemie haematogen entstehen und benutzte zur Aufrechterhaltung der Bilirubinaemie und daraus des Ikterus noch ein hepatisches Moment. Es wurde eine Funktionsstörung der Leber angenommen, sodaß sie die im Blute bereitete Galle nicht mehr ausscheiden konnte, sodaß es dadurch zur Retention von Galle kam.

Ist hierbei die haematogene Gallenbildung die Hauptsache und die Leberschädigung nur das unterstützende Moment, so erklärt die Theorie des polycholen und pleiochromen Ikterus die Sache gerade umgekehrt. Der Ikterus ist hepatogen. Im vermehrt untergehenden Blut liegt ein unterstützendes Moment. Die Leber ist funktionell überlastet und infolge der Überproduktion an Galle kommt es zur relativen Insuffizienz der Gallenabfuhr und Ausscheidung, infolgedessen zur Gallenresorption und Cholaemie. Diese Theorie wird hauptsächlich für den haemolytischen Ikterus von Minkowski, Eppinger und von den Franzosen, besonders von Chauffard, vertreten.

Nähere Untersuchungen von Stadelmann haben nun ergeben, daß es sich weniger um Vermehrung der Gallensäure als der Gallenfarbstoffproduktion handelt, daß es sich demnach mehr um einen pleiochromen als um einen polycholen Ikterus handeln könnte.

Da aber bei Überschüttung des Kreislaufes in der Leber es im Tierversuch nicht zum Ikterus kommt, glauben Daumann und Pappenheim (16) annehmen zu müssen, daß es einen rein funktionellen pleiochromen Ikterus überhaupt nicht gibt, sondern daß zur Blutzufuhr noch ein leberschädigendes Moment hinzukommen muß.

Diese Annahme für die Entstehung des Ikterus ein direkt hepatotoxisches Moment verantwortlich zu machen, hat für den haemolytischen Ikterus zur Zeit die größte Wahrscheinlichkeit für sich.

Wie schon erwähnt, kommt es bei dem vermehrten Blutzerfall weniger zur vermehrten Bildung von Gallensäuren als von Gallenfarbstoff. Dadurch wird der Mangel an Symptomen, wie sie bei anderem Ikterus hervortreten, wie Hautjucken, Bradycardie usw. erklärlich.

Wie kommt es nun, daß beim haemolytischen Ikterus fast durchweg im Harn reichlich Urobilin nachgewiesen werden kann, aber Bilirubin ganz selten, und zwar dann bei einem sog. haemolytischen Anfall in wenigen Fällen (s. Tab.)? Dabei kann man im Blutserum fast stets Bilirubin finden. Die Erklärung dafür ist folgende: Urobilin ist für die Nieren leichter durchlässig als Bilirubin. Letzteres ist bis zu einem gewissen

Grade undurchgängig. Erst wenn ein gewisser Schwellenwert (29) überschritten wird, tritt auch Bilirubin im Harne auf. Das Urobilin ist dagegen so außerordentlich diffusibel und passiert die Niere so leicht, daß es sich nicht im Serum anhäufen kann.

Der Bilirubingehalt des Serums ist beim haemolytischen Ikterus durch den dauernden Blutzerfall größer als der normale Durchschnittswert. Er hält sich aber immerhin unter dem Schwellenwert, sodaß es nicht zu Bilirubinurie kommen kann.

Erst während des Anfalls, wenn noch größere Mengen Bilirubin gebildet werden, überschreitet der Bilirubingehalt den Schwellenwert und Bilirubin erscheint im Harne (30).

Blut.

Das Blut zeigt beim haemolytischen Ikterus das Bild der Anaemie. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist vermindert und schwankt je nach der Schwere der Erkrankung, erreicht im haemolytischen Anfall Werte von unter einer Million, um in den Zwischenzeiten wieder größer zu werden, ohne aber die normalen Werte zu erreichen.

Als Zeichen der Reaktion des Knochenmarks auf den Reiz des erhöhten Blutzerfalls zeigen die zirkulierenden roten Blutkörperchen alle Zeichen der Jugendlichkeit: die verschieden starke Färbbarkeit der einzelnen roten Blutkörperchen ist sehr deutlich und fehlt nie; oft werden auch, wenn auch nur in wenigen Exemplaren, Normoblasten gefunden. Sehr charakteristisch für das Blutbild ist die Anisozytose, die immer gefunden wird und in unserem Falle noch 7 Wochen nach der Milzexstirpation außerordentlich deutlich war.

In den roten Blutkörperchen hatte Jolly seinerzeit Blutkörperchen nachgewiesen, die von der Größe kleinster Kokken etwa $^1/_6$ der Ausdehnung der Erythrozyten ausmachen und sich nach Giemsa rot färben und völlig strukturlos sind. Sie kommen meist in der Einzahl vor und sind selten zu zweien vorhanden. Diese als Howell-Jolly-Körper bezeichneten Einschlüsse werden als Kernreste aufgefaßt. Außer diesen hat Roth (66) auf andere Einschlußkörper aufmerksam gemacht, die sich nach Giemsa blau färben und sich in einem Falle

von Milzexstirpation in der Hälfte aller Erythrozyten fanden. Auch diese hält er für Kernreste; denn nach Näglis Untersuchungen am Kaninchen stammen basophile Körnchen vom Kern ab. Es wird sich wohl um Jolly-Körper handeln, die sich in basophile Granula umwandeln. Es liegt demnach nicht ein degenerativer, sondern ein regenerativer Prozeß vor. Roth hält den Ausfall der Milzfunktion für die Ursache in dem Sinne, daß die Entkernung von vom Knochenmark ins Blut gelangter roter Blutkörperchen nicht mehr völlig vor sich gehen kann (66). Diese Erklärung wird durch Experimente sicher gestellt (28), die beweisen, daß die Entfernung der Milz in geradezu gesetzmäßiger Weise das Erscheinen mehr oder minder großer Jolly-Körperhaltiger Erythrozyten veranlaßt und jahrelang erhält.

Nun hat aber Huber (29) zeigen können, daß die von Roth beschriebenen Einschlußkörper auch in einem Falle ohne Milzexstirpation vorkommen. Er hat auch Experimente angestellt und einen negativen Erfolg erhalten. Es dürfte sich demnach um Granula handeln, die für den haemolytischen Ikterus insofern charakteristisch sind, als sie zeigen, daß unreife noch jugendliche Zellen in den Blutkreislauf gelangen.

Schon Bettmann hatte 1900 auf die gesteigerte Gerinnbarkeit des Blutes aufmerksam gemacht. In unserem Falle war diese Gerinnbarkeit sehr ausgesprochen, wenn sie auch nicht mit physikalischen Methoden erfaßt werden konnte.

Die weißen Blutkörperchen, in ihrem Bestande vermehrt, wiesen in den Prozentzahlen normale Werte auf. Auch nach der Milzexstirpation waren keine krankhaften Zellen vorhanden. Die starke Steigerung ist wohl auf die Komplikation mit der Lungenentzündung und später mit dem Keuchhusten zurückzuführen (Lymphozytose) (s. Tab. 2). Im Serum konnte vor wie nach der Operation Bilirubin mit der spektroskopischen Methode nachgewiesen werden.

Bei den roten Blutkörperchen wurde mehrmals die Vitalfärbung vorgenommen. Auf diese haben zuerst französische Autoren aufmerksam gemacht. Die Substantia reticulo filamentosa der roten Blutkörperchen weist bei Vitalfärbung eine basophile netzartige Struktur auf, während im normalen Blut nur vereinzelte derartige Erythrozyten vorkommen. Es sind dieselben

Blutkörperchen, die sich in dem mit Alkohol fixierten Blute als die polychromatophilen roten Blutkörperchen zeigen. Diese „hématies granuleuses“ stehen im Gegensatz zu dem punktierten basophil gekörnten fixierten Präparat (9). Die Vitalfärbung stellt eine Absterbeerscheinung dar. Die Substanz im Innern der roten Blutkörperchen ist im fixierten Präparat durch eine Außenschicht, die sich mit Eosin färbt, geschützt. Im nativen Präparat dringt der Farbstoff in das Innere der Blutkörperchen ein und fällt und färbt die basophile Substanz. Diese gefärbte Substanz stammt nicht von der Kernsubstanz ab, sondern ist plasmatischer Herkunft und auch ein Zeichen der Unreife und Jugendlichkeit der Zellen. Nach Maliva (48a und b) sind diese vital färbbaren roten Blutkörperchen auch labiler; denn sie erfahren bei der Haemolyse eine relative Verminderung, die man durch Unterbrechung der Haemolyse und Vitalfärbung nachweisen kann.

Mit der Annahme französischer Autoren, daß die granulierten Erythrozyten ein wichtiges Symptom des haemolytischen Ikterus ausmachen (13), stimmen andere (44) nicht überein; ebensowenig, daß diese Blutscheiben den Ausdruck der Resistenzherabsetzung bilden; denn beide Phänomene gehen nicht parallel.

Die Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen ist eines der wichtigsten Zeichen für den haemolytischen Ikterus und zwar sowohl der familiären wie der erworbenen Form. Gewaschene rote Blutkörperchen zeigen normalerweise gegen eine Kochsalzlösung von 0,42—0,48 % Lösung. Wenn ein Retentionsikterus vorliegt, tritt durch die resistenzerhöhende Wirkung der Gallensäuren eine Lösung erst bei etwa 0,36 % NaCl auf. Anders beim haemolytischen Ikterus. Hier ist die Resistenz dauernd herabgesetzt, d. h. sie tritt schon, etwa in unserem Falle, bei 0,74 % NaCl-Lösung auf. Wichtig ist, daß nicht nur der Beginn der Auflösung verschoben ist, sondern daß die Lösungsbreite vergrößert ist, d. h. wenn normalerweise der Beginn der Lösung bei 0,46 - 0,42 liegt und die völlige Lösung bei 0,28—0,30, also im ganzen 0,18—0,12 % NaCl ausmacht, so liegt die Lösungsbreite beim haemolytischen Ikterus etwa zwischen 0,70–0,60 bis 0,40–0,44, ist also im ganzen 0,30–0,16.

Die Resistenzverminderung zeigt sich besonders gegen hypotonische Kochsalzlösung, wenn man die vom Plasma

befreiten Blutkörperchen benutzt und nicht das gesamte Blut der Einwirkung der Lösungen aussetzt, da das Serum die Resistenz erhöht. Auch gegenüber anderen haemolytischen Stoffen wie Staphylolysin, Vibriolysin und Arachnolysin zeigt sich die Resistenz der roten Blutkörperchen herabgesetzt (74).

Merkwürdigerweise findet sich die Resistenz der Blutkörperchen in einigen Fällen normal, die zweifellos dem haemolytischen Ikterus angehören. So fanden Claus und Kalberlah (15) und Mosse (56) in zwei Fällen von erworbenem Typus keine Resistenzverminderung. Dabei sprachen alle anderen Erscheinungen wie Ikterus bei mangelndem Hautjucken und den nicht entfärbten Faeces, die Milzvergrößerung, der alleinige Urobilinbefund im Harne und vor allem der Blutbefund durchaus für einen typischen erworbenen haemolytischen Ikterus. Auch Lommel (42) berichtet von einer Frau, die er seit mehreren Jahren beobachtet, deren Kinder auch einen Milztumor zeigen, die neben allen Erscheinungen des familiären haemolytischen Ikterus keine Resistenzverminderung aufweißt. Dasselbe berichten Kumpieß (36) und Beckmann (5).

Zur Frage nach dem Ursprung der Resistenzverminderung sei zunächst die Tatsache erwähnt, daß diese keineswegs ein alleiniges Symptom beim haemolytischen Ikterus ist. Auch bei anderen Erkrankungen wird sie gefunden; so zeigte Macaigne (45), daß bei Tuberkulose eine Resistenzherabsetzung der Erythrozyten eintritt, die auf Rechnung der Bazillenwirkung zu setzen sei und wies nach, daß sie in einem Falle die Erythrozyten brüchig mache, im anderen Falle eine zellösende Substanz hervorrufe. Auch bei Syphilis im sekundären Stadium treten Erscheinungen auf, die mit dem klinischen Bild des erworbenen haemolytischen Ikterus übereinstimmen und die wohl auf die Wirkung der syphilitischen Noxe zurückzuführen sind (19). In zwei Fällen von Sumpffieber zeigte Lafforgue (37) eine Herabsetzung der Resistenz.

Um die Frage zu klären, wie es beim haemolytischen Ikterus zu der für diese Erkrankung trotz der Ausnahmen als typisch zu bezeichnenden Herabsetzung der osmotischen Resistenz kommt, sind viele Studien gemacht worden. Bittorf (8) prüfte die Resistenz der roten Blutkörperchen gegen Lipoid lösende Mittel und fand diese normal, während die Resistenz

gegenüber Säuren herabgesetzt war. Hieraus schließt er, daß ein besonderer Zustand des Eiweißhaemoglobins der roten Blutkörperchen bestünde, beantwortet aber nicht die Frage, wodurch denn dieser bedingt sei.

Um nun eine Erklärung für den unbekannten Ursprung der Resistenzherabsetzung zu geben, nimmt Nägli (55) an, daß es sich bei der konstitutionellen, hereditären haemolytischen Anaemie um eine besondere Art von roten Blutkörperchen handelt, wobei in ganz ausgesprochener Weise das Gen für solche Blutzellen vererbt wird. Ein charakteristisches Zeichen für diese Blutzellen sei die abnorme Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen. Es handele sich „um eine Mutation, um eine andere Art von Menschen mit anders als normal beschaffenen roten Blutkörperchen" — z. B. mit herabgesetzter Resistenz. Die nicht familiären Fälle fänden ihre Erklärung durch Neuentstehung der Mutation.

Ich habe nun folgende in dem Bericht über Versuche schon kurz mitgeteilte Versuche angestellt. Es wurden vom normalen Blut mit physiologischer Kochsalzlösung in der üblichen Weise rote Blutkörperchen ausgewaschen. Zu der einen Hälfte dieser normalen Blutkörperchen wurde Serum der Patientin hinzugesetzt. Als Kontrolle wurde zu der anderen Hälfte der roten Blutkörperchen normales Serum hinzugefügt. Beide Mischungen wurden im Brutofen 2 Stunden lang einer Temperatur von 37° ausgesetzt. Nunmehr wurden die roten Blutkörperchen wiederum mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und mit den so behandelten roten Blutkörperchen Resistenzproben gegen verschiedene Lösungen von Kochsalz in der üblichen Weise gemacht: Zu Reagenzröhrchen mit je 2 ccm um je 0,2% abfallender Kochsalzlösung wurde je 1 Tropfen der so vorbereiteten Blutkörperchen hinzugesetzt und nach zweistündiger Aufbewahrung in der Wärme und sechsstündigem Stehen in der Kälte die Haemolyse ermittelt. Es ergab sich, daß durch das einwirkende Serum der Kranken die vorher normalen roten Blutkörperchen in ihrer Resistenz so herabgesetzt waren, daß die erste Lösung bei einer Verdünnung von 0,52 auftrat, während sich die mit normalem Serum in gleicher Weise behandelten roten Blutkörperchen erst bei einer Lösung von 0,46% lösten. Nach vier Wochen

wurde der Versuch in gleicher Weise wiederholt mit dem Ergebnis, daß die Minimumresistenz der mit dem Patienten-Serum vorbehandelten roten Blutkörperchen wiederum früher lag als bei den in gleicher Weise mit normalem Serum behandelten roten Blutkörperchen, wenn auch jetzt die Differenz dieser beiden nicht mehr ganz so ausgesprochen war.

Die Resistenzverminderung kann nach diesen Versuchen unmöglich, wenigstens in unserem Falle, den Blutkörperchen selber konstitutionell eigen sein, sondern ist in sie durch Eigenschaften des Serums hineingetragen worden.

Haemolysine.

Die meisten Autoren finden keine Haemolysine im Blute. Aus den Angaben ergibt sich, daß bei erworbenem haemolytischen Ikterus zur Zeit der Anfälle häufig sowohl Isolysine wie Autolysine gefunden werden, daß jedoch in den Zwischenzeiten das Serum meist frei von beiden ist. Die Konzentration der Haemolysine im Serum ist in der anfallsfreien Zwischenzeit so gering, und der Organismus antwortet auf die lytischen Stoffe mit der Produktion von Antilysinen, das nur innerhalb der Krisen die Bildung von Lysinen die der Antilysine übertrifft (44). Wenn eine große Zahl von Autoren keine blutlösenden Stoffe gefunden hat, so wird das daran liegen, daß sie nicht während eines Anfalls untersucht haben.

Beckmann hat bei zwei Fällen von haemolytischem Ikterus (5) besonders sein Augenmerk auf Haemolysine gerichtet. Es handelt sich um einen familiären und einen erworbenen Ikterus, mit deren typischen Erscheinungen (s. Tab. 1). Er kommt zu dem Ergebnis, daß bei dem Fall von erworbenem haemolytischen Ikterus ein Isolysin und ein Autolysin im Serum vorhanden war, bei dem familiären nur ein Autolysin. Daß es sich bei dem erworbenen haemolytischen Ikterus nicht um ein zufälliges Zusammentreffen des Krankenserums mit aus irgendwelchen Gründen dazu besonders disponierten Erythrozyten handelt, sondern daß wirklich ein haemolytisch wirkender Körper vorliegt, der im Blute des Kranken kreist, geht daraus hervor, daß sich die haemolysierende Wirkung bei Anstellung des Versuches mit allen Blutkörperchen, die angewandt wurden, konstant zeigte.

Lüdke (44) konnte im Tierversuch durch bestimmte Versuchsanordnung durch wiederholte intravenöse Injektionen eigenen Blutes ein Autolysin erhalten. Ferner konnte er Beweise für die Bildung von Haemolysinen durch die Milz im Tierversuch beibringen. Er nimmt deshalb an, daß die Bildungsstätte dieser Autolysine hauptsächlich in der Milz zu suchen sei.

In unserem Falle konnten vor der Milzexstirpation keinerlei Autolysine oder Isolysine nachgewiesen werden. Spuren, die sich beim ersten Male zeigten, erwiesen sich bei einem Kontrollversuch als nicht konstant. Die Proben wurden wiederholt in der Weise angestellt, daß das Serum der Kranken einerseits mit normalen Blutkörperchen, anderseits mit eigenen Blutkörperchen zusammengebracht wurde, und als Kontrollversuch gesundes Serum mit normalen Blutkörperchen bzw. solchen der Kranken gemischt wurde. Nach zwei Stunden Aufenthalt im Brutschrank wurde zentrifugiert und das Serum makroskopisch und mit dem Spektroskop geprüft. Als nun 14 Tage nach der Milzexstirpation wiederum das Blut in gleicher Weise untersucht wurde, fanden sich sowohl lösende Eigenschaften des Blutes gegen eigene wie normale rote Blutkörperchen außerordentlich deutlich. (Weitere Angaben, s. Tab. 1.)

Milz. Leber.

Der Milztumor ist ein sehr häufiges Symptom beim haemolytischen Ikterus. Im allgemeinen kann man sagen, daß die angeborenen Formen des haemolytischen Ikterus einen weniger stark ausgeprägten Milztumor zeigen, als die im späteren Leben entstandenen. Wichtig ist zu bemerken, daß der Milztumor oftmals dem Ikterus vorauszugehen scheint (32).

Auch der Milztumor ist kein Symptom, das beim haemolytischen Ikterus nicht auch fehlen könnte. In der Literatur finden sich vier Fälle von haemolytischem Ikterus ohne diesen, die nach ihren sonstigen klinischen Erscheinungen wohl sicherlich als familiäre Fälle von haemolytischem Ikterus anzusehen sind. (S. Tab. 1.)

Die Frage nach dem Ursprung des Milztumors ist häufig erörtert worden. Früher war man fast allgemein der Ansicht, daß der Milztumor, durch den Untergang zahlreicher roter Blutkörperchen bedingt, spodogen aufzufassen sei (Widal). Hierfür sprechen auch die anatomischen Befunde. Die Milz, in ihrer Gesamtheit stark vergrößert, mit ihrer starken Stauung, aber in bezug auf Pulpa und Stützgewebe wenig verändert, zeigt kein Bild eines aktiven Milztumors.

Nun haben die Erfolge, die von der Milzexstirpation berichtet werden, die Meinung genährt, die den Milztumor als das Primäre auffassen und die Anaemie als durch ihn entstehend betrachten. Ich werde auf die Beantwortung dieser Frage bei Besprechung der Ursache des haemolytischen Ikterus zurückkommen.

Die Leber findet sich bei den an haemolytischem Ikterus Erkrankten oftmals als beteiligt angegeben. Sie überragt häufig den Rippenrand und in der Lebergegend werden oft Schmerzempfindungen geäußert. Häufig sind diese Schmerzen den Gallensteinkoliken ähnlich. Auffallend ist überhaupt die Beziehung von haemolytischem Ikterus zu anderen Lebererkrankungen, findet man doch in der Familienanamnese häufig die Angabe von Gallensteinleiden und anderen Lebererkrankungen.

Interessante Beziehungen zwischen Milz- und Leberfunktion sind durch Tierversuche aufgedeckt worden. Die Milzpulpa und die Kupfferschen Sternzellen der Leber bilden zweifellos Zellen ein und desselben Organsystems, dazu bestimmt, rote Blutkörperchen abzubauen oder wenigstens zum Abbau bereit zu machen. Die wechselseitigen Beziehungen zwischen beiden Zellarten sind groß. Es hat sich nämlich gezeigt, daß nach Milzexstirpationen bei Tieren sich in der Leber Milzgewebe in Form zahlreicher zerstreuter Herde bildet. Die Entwicklung dieses Gewebes geht von den Kupfferschen Sternzellen, also dem Inneren der Blutgefäße, aus. Zunächst bilden sich solide Zellhaufen, deren Elemente sich zu einem Reticulum gleich dem Milzreticulum umformen, in deren Maschen runde Zellen auch weiße und rote Blutkörperchen liegen (70). Danach ist klar, daß die Kupfferschen Sternzellen und Milzreticulumzellen gleichwertig sind und vikariierend für einander eintreten können.

Auch in unserem Falle kann man das vikariierende Eintreten der Leber für die Milz nach der Exstirpation schließen: die Milz wurde in ihrer Funktion durch die Leber ersetzt, die eine vorübergehende Schwellung und Druckempfindlichkeit zeigte.

Krisen.

Hauptsächlich bei den nicht familiären (erworbenen) Fällen von haemolytischem Ikterus sind Zustände von plötzlicher Verschlimmerung aller Krankheitszeichen zu beobachten, die man als haemolytische Krisen oder Anfälle bezeichnet. Aber auch bei der familiären Form des haemolytischen Ikterus kommen gelegentlich solche Anfälle vor, wenn auch hier nur in abgeschwächter Form.

Der Verlauf einer solchen Krise ist der, daß unter Fieber bis 39° ganz plötzlich unter allgemeiner Abgeschlagenheit die Gelbfärbung der Haut sich steigert, Schmerzen in der Milzgegend oder in der Lebergegend auftreten, welch letztere ganz den Anschein einer Gallensteinkolik machen können. In solchem Anfalle sind, wie schon erwähnt, fast immer autolytische Substanzen im Blutserum nachzuweisen. Die Zahl der roten Blutkörperchen geht rapide abwärts, und mit ihr sinkt der Haemoglobingehalt auf sehr kleine Werte. Der Gehalt an Urobilin im Harn und in den Faeces steigt beträchtlich als Zeichen des vermehrten Blutzerfalls und häufig wird auf dem Höhepunkt der Krise auch Bilirubin im Harn nachweisbar. Letzteres haben wir uns aus der Überschreitung des Schwellenwertes des Bilirubingehaltes im Blutserum den Nieren gegenüber bereits erklärt. Nasenblutungen, wie in unserem Falle, sind auch von anderer Seite beobachtet worden. Es zeigt das, daß die Stoffe, die die Blutkörperchen in so heftiger Weise zur Auflösung bringen, auch auf die Gefäßendothelien lösend wirken.

Die Ursachen, die imstande sind, solche haemolytischen Krisen auszulösen, sind mannigfaltig: nervöse Erregungen, körperliche Anstrengungen, eine Erkältung, ein Darmkatarrh spielen hier eine große Rolle. Geradezu experimentell kann man solche Anfälle auch dadurch auslösen, daß man die

Hände der Patientin in kaltes Wasser taucht; schon die plötzliche Temperaturschwankung ist, wie bei unserem Falle, fähig, einen Anfall auszulösen.

Ursache des haemolytischen Ikterus.

Nachdem wir so die gesamten Symptome kennen gelernt und uns ein Bild über ihre Entstehung gemacht haben, ist es an der Zeit, die Frage nach der Ursache der Erkrankung selbst näher zu erörtern, um daraus Schlüsse auf die einzuschlagende Therapie, über die Zulässigkeit der Splenektomie im besonderen, ziehen zu können.

Die Franzosen setzten sich für die Ansicht ein, daß vom Darm aus aufsteigend eine Infektion der Gallenwege stattfindet und dadurch die Krankheit hervorgerufen wird. Andere glauben an die Infektion, die wieder durch eine besondere erbliche Praedisposition, eine „Diathèse biliaire" begünstigt wird (28) und auch Claus und Kalberlah (15) u. a. (7, 90, 76, 54) stimmen der Auffassung der Franzosen zu, da bei ihren Patienten sich der haemolytische Ikterus im Anschluß an eine Rippenfellentzündung oder andere Infektion gebildet hat.

Auch sonst ist die Leber häufig als die Ursprungsstätte der Erkrankung angesehen. Lereboullet (38) glaubt an eine Veränderung der Tätigkeit der Epithelien der Gallenwege. Widal ist der Ansicht (88), daß die Leberzelle unter dem Überfluß von Gallenbildung nach der Richtung hin geschädigt wird, daß sie einer aufsteigenden Infektion geneigter ist, oder die Leber wird als insuffizient betrachtet. Die Galle, die infolge der gestörten Leberfunktion nicht vollständig an die Gallenkapillaren abgegeben werden kann, gelangt zum Teil in die Lymphbahnen des Blutes (61). Der Umstand, daß bei der Sektion die Leber frei von Eisen befunden wurde, während die Nieren Siderosis zeigten, deutet Hynek (31) in der Weise, daß die Leberzellen nicht fähig seien, Eisen zurückzuhalten, das deshalb in den Kreislauf gelange. Er schließt dadurch auf eine funktionelle Schädigung des Leberparenchyms. Aber schon Chauffard (11) selbst muß diese angiocholitische Theorie als unannehmbar zurückweisen, da in einigen seiner Fälle kein Darmkatarrh, keine infektiösen Störungen bestanden

und da auch die Intensitätsschwankungen nie durch Magen-Darmstörungen oder Infektionen, aber durch Anstrengungen usw. hervorgerufen wurden. Auch die anatomischen Befunde sprechen gegen diese Theorie, da in den seltensten Fällen angiocholitische Störungen beobachtet werden.

Nach allem ist kaum an eine primäre Schädigung der Leber allein zu denken. Zwar zeigt sich in vielen Fällen die Leber geschwollen und druckschmerzhaft. Jedoch scheint die Leber nur dann sich zu beteiligen, wenn die Milz nicht mehr imstande ist, die Masse der zugrundegehenden roten Blutkörperchen selber zu verarbeiten. Ein charakteristisches Beispiel dafür ist die Schwellung der Leber nach der Milzexstirpation in unserem Falle.

Die größte Zahl der Autoren spricht sich für eine primäre Erkrankung des Blutes aus (11, 62, 80, 58, 40). Jedoch bleibt auch hier die Frage offen, ob der Blutbildungsapparat als solcher (85), oder die roten Blutkörperchen (10, 55) durch Anlage geschädigt sind, oder ob im Blute kreisende blutschädigende Stoffe (6) für die Entstehung der Krankheit anzuschuldigen sind.

Für eine Bildungsanomalie des lymphatisch haemopoetischen Apparates spricht ein Sektionsbefund Schlagenhaufers (72), in der in der Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark große, fast leberzellähnliche Zellen gefunden wurden. Auch andere halten die Erkrankung hervorgerufen durch eine kongenitale Abnormität und mangelhafte Entwicklung des Knochenmarks (85). Diese Annahme aber hat sich nicht bestätigt. Allerdings wird auf das Knochenmark ein Reiz allein durch die massenhaft zugrundegehenden roten Blutkörperchen ausgeübt, so daß junge Formen in das kreisende Blut übertreten; jedoch ist damit keineswegs bewiesen, daß die Noxe selbst im blutbildenden Organe sitzt.

Bürger (10) hat Versuche angestellt, wo in den roten Blutkörperchen die Schädigung zu suchen ist. Er hat die Stromalipoide untersucht und findet die Zusammensetzung der Blutkörperchenlipoide gestört und folgert daraus, daß das Wesen der Erkrankung eine fehlerhafte Bildung der roten Blutkörperchen sei und daß dadurch rascher Zellzerfall eintrete.

Auch Bittorf (8) hat in dieser Richtung hin Untersuchungen gemacht und gefunden, daß ein besonderer Zustand des Eiweißhaemoglobins der roten Blutkörperchen besteht.

Können uns diese Versuche auch die Art der Veränderung der roten Blutkörperchen näher bringen, so sagen sie uns doch nichts, wodurch diese Veränderungen entstehen. Die oben erwähnte Auffassung Näglis (55), daß es sich um von vornherein andere Arten von roten Blutkörperchen handelt, mag für die Formen des familiär hereditären haemolytischen Ikterus zu Recht bestehen, solange bei diesen Formen nicht nachgewiesen ist, daß im Serum der Kranken Stoffe vorhanden sind, die fähig sind, normale rote Blutkörperchen in charakteristischer Weise zu verändern.

Nun haben meine Versuche gezeigt, daß das Serum der Kranken imstande ist, die Resistenz von normalen roten Blutkörperchen herabzusetzen. Ich glaube damit nachgewiesen zu haben, daß dieses wichtigste Symptom der Veränderung der roten Blutkörperchen, wenigstens für die Form unseres Falles, von wohl kongenitalem, aber nicht familiärem haemolytischen Ikterus nicht auf einer fehlerhaften Veranlagung der roten Blutkörperchen selber beruht, sondern auf einer besonderen im Serum befindlichen Schädlichkeit.

Die Frage nach dem Ursprung dieser resistenzherabsetzenden oder Blutkörperchen lösenden Stoffe kann zur Zeit nicht befriedigend beantwortet werden.

Die Autoren, die sich mit der Entstehung der Haemolysine beim haemolytischen Ikterus beschäftigt haben, kommen auf Grund der bisher anscheinend guten Ergebnisse der Milzexstirpation fast alle zu dem Schluß, daß die Milz der Sitz dieser Lysine ist (55, 44).

Eine primäre Erkrankung der Milz wurde in den ersten Zeiten der Entdeckung des Krankheitsbildes häufiger angenommen. So glaubte vor allem Minkowski (52) eine primäre Milzschädigung annehmen zu müssen. Auch Senator (71) nahm an, daß primär die Milz beschädigt und dadurch sekundär Blut und Gallenfarbstoffproduktion gestört sei. Dann kam lange Zeit diese Theorie in Vergessenheit, zumal der

Blutbefund in den Vordergrund trat, und erst durch die Erfolge der Milzexstirpation hat die Ansicht wieder neuen und scheinbar zum Teil berechtigteren Boden gewonnen. Banti (4) hält die primäre Läsion der Milz in den Fällen, wo die Milzexstirpation heilend wirkt, für erwiesen, trotzdem Chauffard sie als noli me tangere bezeichnet hat. Kahn (32) hält auch den Milztumor für den Sitz der Erkrankung und weist den Einwand, daß die Resistenzverminderung nur sehr langsam nach der Milzexstirpation zurückgeht und oft noch nach Jahren angetroffen wird, damit zurück, daß vielleicht Nebenmilzen bestünden, und in anderen Organen gebildete Stoffe durch den Ausfall der Milz nur unvollkommen zur Wirkung kämen.

Um darüber Klarheit zu bekommen, ob die Milz in der Tat den primären Sitz der Erkrankung darstellt, besonders ob sie die Bildnerin der lytischen resp. resistenzherabsetzenden Stoffe ist, muß ich zunächst einen Blick auf die bekannt gewordenen Erfolge der Milzexstirpation werfen (s. Tab. 4).

Milzexstirpation.

(S. Tab. 4.)

Als Erster machte Banti (4) schon im Jahre 1903 die Milzexstirpation. Er hatte seit langem die Krankheitsform studiert, die zwischen primärer kryptogenetischer Splenomegalie (Bantische Krankheit) und kryptogenetischem haemolytischem Ikterus stand. Der erste Fall, der am 20. Februar 1903 splenektomiert wurde, war nicht familiär, zeigte Anaemie mit Schmerzen im linken Hypogastrium und Intensitätswechsel. Der Ikterus bestand seit 1902. Die Konjunktiven waren ikterisch. Es bestand unregelmäßiges Fieber. Nach der Herausnahme der Milz zeigte sich eine Besserung mit außerordentlicher Schnelligkeit. Nach einigen Tagen war kein Bili- und Urobilin mehr im Harn nachweisbar.

Am 15. März konnte die Patientin entlassen werden und hat bis zum Jahre 1912 keinen Ikterus und keine Anaemie mehr aufgewiesen. Die Milz wog bei der Exstirpation 1580 g. Aus einer Tabelle, die der Krankheitsbeschreibung folgt, ergibt sich die schnelle Besserung aller Symptome. Die roten Blutkörperchen steigen vom 20. Februar bis zum 6. Dezember

von 1,6 Millionen auf 6,5 Millionen. Normoblasten verschwinden. Haemoglobingehalt steigt in gleicher Zeit von 25% auf 70%. Die Resistenz von 0,6 auf 0,3%.

Ein anderer Fall, den Micheli (49) im Jahre 1911 splenektomierte, betraf einen erworbenen haemolytischen Ikterus mit allen typischen Symptomen. Nach der Operation trat rasche Besserung ein. Die Zahl der Erythrozyten nahm zu. Der Urobilingehalt des Harns wurde geringer; die pathologische Anatomie der Milz zeigte außer aktiver Kongestion eine perivasculäre Bindegewebswucherung.

Umber hat über einen Fall von Bantischer Krankheit berichtet, der sicher dem haemolytischen Ikterus angehört. Splenektomie am 28. Febr. 1904. Heilung.

Antonelli (2) berichtet über einen Fall, der wohl zum haemolytischen Ikterus zu rechnen ist, bei dem er eine Besserung nach Splenektomie erzielte.

Pollitzer (63) führte 1913 bei einem Fall von erworbenem Ikterus die Milzexstirpation aus. Die Krankheit hatte mit vielen Remissionen vom 5. Lebensmonat an bestanden, zeigte Milztumor, Gelbsucht und zahlreiche Schmerzattacken im Abdomen nach dem Typus einer Gallensteinkolik. Das Blut zeigte Anaemie, Polychromasie, Anisozytose, einmal Normoblasten und schubweise Leukozytenvermehrung. Resistenzminimum 54, Maximum 44. Die Milz war am Zwerchfell angewachsen. Nach dem dritten Tage war der Ikterus abgeklungen, kurz darauf völlig weg. Nach der Operation zeigten sich stetig Koliken in der Lebergegend; dabei bestand weder Ikterus noch Temperatursteigerung, also ist es fraglich, ob es sich um wirkliche Gallensteinanfälle handelte.

De Castello (17) sah in einem Falle von erworbenem haemolytischen Ikterus nach Splenektomie Besserung.

Eppinger (18) stellte 1914 eine milzexstirpierte Frau vor, die durch die Herausnahme der Milz von einem erworbenen haemolytischen Ikterus geheilt war und berichtet außerdem über 4 Fälle, bei denen allen die Krankheitssymptome verschwunden sind. Nach der Splenektomie sah er fast immer Fieber von 30—40° auftreten.

Auch Römer (65) berichtet 1914 über eine Heilung bei einem elfjährigen Kinde nach Milzexstirpation.

Zeigen die bisher angeführten Fälle alle eine Besserung oder gar Heilung in verhältnismäßig kurzer Zeit, so ist der vorliegende Fall bemerkenswert, der nach 7 Wochen nach der Exstirpation hinsichtlich des Blutbildes denselben Befund aufweist wie vorher, mit der einen Einschränkung, daß nämlich die Resistenz sich gebessert hat, allerdings mit einer Minimumresistenz von 0,60 noch weit unter der Norm bleibt.

Nun ist aber bekannt, daß im Tierversuch die Resistenz der roten Blutkörperchen durch Milzexstirpation erhöht wird, und man könnte demnach die der Splenektomie folgende Besserung der Resistenz auf die Rechnung dieser Wirkung setzen.

Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, daß es sich hier nach der Operation um einen durch die Operation selbst ausgelösten neuen haemolytischen Anfall gehandelt hat, der nur durch die Milzexstirpation in der Weise modifiziert ist, daß die Gelbfärbung der Haut und die Blutungen ausblieben. Sonst aber zeigte das Befinden nach der Operation alle Zeichen einer haemolytischen Krise. Der Haemoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen sanken tiefer als es vor der Exstirpation der Fall gewesen war. Im Harn fand sich weiter Urobilin in großer Menge. Es zeigte sich sogar zeitweise Methaemoglobin. Auto- und Isolysine konnten jetzt im Serum nachgewiesen werden, die vor der Exstirpation nicht vorhanden waren und die später wieder verschwanden. Zudem nahm die Leber zeitweise an Größe zu und verursachte leichte Schmerzen. Das bestehende hohe Fieber kann schwerlich aus der leichten Lungenaffektion erklärt werden.

Eine wichtige Bestätigung meiner Auffassung gibt eine soeben erschienene Veröffentlichung Gerhards (20/21). Dieser hatte am 12. Dezember 1916 auf dem Würzburger Ärzteabend einen Fall vorgestellt, dessen genauere Krankheitsdaten aus Tab. 4 zu ersehen sind. Er stellte ihn als wesentlich gebessert vor und zeigte ihn am 24. April 1917 wiederum, diesmal als arbeitsfähig (20). Nun hat aber die weitere Beobachtung des Mannes ergeben (21), daß ein Rückfall eintrat, der die schon auf 4,3 Millionen angestiegenen roten Blutkörperchen wieder auf 2 Millionen zurückwarf und wiederum zur Gelbfärbung

führte. Auch ein zweiter Fall, über den Gerhard berichtet (21), zeigte nach zehn Monaten keine Besserung. Der Blutbefund und der Allgemeinzustand waren wie vor der Operation.

Es stehen also den Fällen von zweifelloser Heilung von haemolytischem Ikterus durch Milzexstirpation solche Fälle gegenüber, die nach langer Zeit nur eine Besserung zeigen und solche, bei denen Rückfälle eintreten. Kann man bei den Fällen von wirklicher Heilung den Sitz der Erkrankung in der Milz suchen, so erscheint dieses bei den letzteren Fällen ausgeschlossen.

Es war schon mehr als auffallend, daß in den Fällen Kahns bei sonstiger Besserung die Resistenz noch nach langer Zeit herabgesetzt blieb. Die angeführte Zurücklassung von Nebenmilzen ist in unserem Falle auszuschließen, da die sichtbaren Nebenmilzen mit entfernt wurden. Da sich die Blutkörperchen innerhalb 3 bis 4 Wochen erneuern, wäre es gesucht, noch nach vielen Monaten die bleibende Resistenzverminderung durch aus der Milz noch herrührende Schädlichkeiten erklären zu wollen. Nach allen Erscheinungen der Gerhardschen Fälle und dem unsrigen erscheint es gebotener, eine auf Blut und Milz gleichzeitig wirkende Noxe anzunehmen, die Besserung der Krankheit durch Milzexstirpation demnach nur als symptomatisch aufzufassen.

Wenn wir zu diesem Ergebnis gelangen, so ergeben sich daraus weitere Folgerungen auf die Art der einzuschlagenden Therapie.

Therapie.

Parisot und Heully (59), die sich eingehend mit den verschiedenen physikalischen und medikamentösen Methoden der Therapie beschäftigt haben, berichten zwar durch radiotherapeutische Maßnahmen von einem Rückgang der Milzschwellung. Sie berichten von zwei Fällen, bei denen kongenitaler haemolytischer Ikterus vorlag, und bei denen heilungsähnliche Besserung erzielt wurde. Bei dem einen Fall dauert dieser Zustand 14 Monate, Ikterus und Urobilinurie hatten aufgehört. Bei dem zweiten Fall hielt die Besserung bei dem Bericht 6 Monate an.

Alle anderen Arten der Behandlung mit Calciumchlorür, Arsen, Cholestearin und Eisen hatten nur wenig Erfolg. Auch sie müssen sich zur Gutheißung der chirurgischen Behandlung bekennen, die in gewissen Fällen sichere Heilung, besonders bei kongenitalem haemolytischen Ikterus zu bieten scheinen. Aber sie sind der Ansicht, es wäre falsch, bei jedem haemolytischen Ikterus diese Therapie anzuwenden, und man könnte sich schlecht den Einfluß erklären, den die Splenektomie im Laufe von erworbenem Ikterus gegenüber Haemolysinen ausüben soll, die im Blute kreisen und deren Ursprung keineswegs von der Milz stammt, sondern bakterieller oder parasitärer Art ist.

Chauffard sagt zur Splenektomie: Die Kranken einer sehr großen Gefahr (risque) aussetzen, um sie von einem Zustande zu heilen, der für sie am häufigsten von keiner großen Schwere ist.

Zu beachten sind die Komplikationen, die bei oder durch die Milzexstirpation ausgelöst werden. Urbino (82) hat bei 9 Fällen (allerdings bei Bantischer Krankheit) von Splenektomie 3 Todesfälle nach 3, 5 und 7 Tagen durch Insuffizienzerscheinung von Leber und Niere festgestellt und berichtet über drei andere Fälle mit postoperativen Komplikationen, einer linksseitigen Bauchfellentzündung, einer Pneumonie und einem Erysipel. Ihm scheint bei Splenektomierten eine Häufung infektiöser Prozesse aufzutreten durch Verminderung der Widerstandskraft des Organismus durch Milzausfall, die zweifellos eine gewisse defensive Tätigkeit ausübt. Experimentelle Untersuchungen bei splenektomierten Tieren zeigen in der Tat einen verminderten Widerstand gegen infektiöse Schädlichkeiten, besonders in der ersten Zeit nach der Operation, wenn eine Ersatzfunktion der anderen lymphatischen Organe noch nicht eingetreten ist.

Daß sich in unserem Falle eine Lungenentzündung an die Milzentfernung angeschlossen hat, scheint demnach auch kein Zufall zu sein.

In Rechnung zu stellen ist auch die Mortalität bei Milzexstirpation, die von Schon (92) bei 40 operierten Fällen mit 32,5 % angegeben wird. Giffin (91) führt bei 58 Milzexstirpationen 10 Todesfälle an.

Berücksichtigt man, daß nach unseren Ergebnissen die Milzexstirpation nicht in allen Fällen Heilung bringt, sondern in manchen Fällen nur symptomatische Besserung herbeiführt, daß die Infektionsgefahr unmittelbar nach der Splenektomie erhöht zu sein scheint, daß im allgemeinen der haemolytische Ikterus selten allein zum Tode führt, und daß die Mortalität bei Splenektomie immerhin recht hoch ist, so erscheint die Mahnung der französischen Autoren berechtigt, die Milzexstirpation erst auszuführen, wenn alle anderen therapeutischen Maßnahmen gescheitert sind und die Schwere der Krankheit im Verhältnis zur Schwere der Operation steht.

Die Tabellen konnten infolge der Druckschwierigkeiten nicht erscheinen und folgen im Auszug.

Tabelle I.

Zusammenstellung aus der Literatur.

100 Fälle von haemolytischem Ikterus

	Alter:	
	1—10 Jahre	8 Fälle
53 männliche	10—20 „	18 „
36 weibliche	20—30 „	23 „
11 Geschlecht nicht angegeben.	30—50 „	19 „
	50—70 „	11 „
	Alter unbekannt	21 „

Congenital oder erworben?		Familiär oder nicht familiär?	
Congenital	22	Familiär	55
Wahrscheinlich congenital	3	davon Congen.	43
Erworben	43	erworben	11
Wahrscheinlich erworben	2	unbekannt	2
Unbekannt	30	Nicht familiär	31
		davon Congen.	2
		erworben	29
		Unbekannt	13

Haut-Ikterus

Vorhanden bei 97
teils gleichmäßig ausgebreitet
teils gewisse Stellen bevorzugend
Nicht vorhanden bei 3. (Literatur Nr. 3, 14, 32.)

Krisen.

Deutliche Krisen bei 34 Fällen

davon bei congenitalen	10
erworbenen	16
unbekannten	8

Kein Intensitätswechsel bei 3 Fällen.

Magen-Darmstörungen in 11 Fällen.

Hautaffektionen in 1 Fall. (Lit. Nr. 35.)

Leberbeteiligung in 54 Fällen.

Milzbeteiligung in allen Fällen.

Ausnahmen: Je 1 Fall von Lit. Nr. 6, 15, 22, 26/27, 62. 3 Fälle von Nr. 61.

Stühle nur in 7 Fällen: je 1 Fall Nr. 22, 85, 43, 56; 3 Fälle Nr. 31, entfärbt.

Nervöse Störungen in 9 Fällen.

Rheumatische Störungen in 6 Fällen.

Urin.

Farbe: von dunkelbraun über rubinrot bis hellrotgelb angegeben, Bilirubin nicht vorhanden.

Ausnahmen: je 1 Fall von Nr. 22, 38; 2 Fälle von Nr. 64; 3 Fälle von Nr. 43; 4 Fälle von Nr. 85.

Urobilin vorhanden.

Ausnahmen: je 1 Fall von Nr. 7, 21, 38, 47; 2 Fälle von Nr. 22, 15; 3 Fälle von Nr. 61.

Blut.

Haemoglobingehalt: normal 5 Fälle,
vermindert 41 Fälle,
größte Verminderung 10.

Zahl der roten Blutkörperchen:

unter 1 Mill.	3	Fälle
1—2 „	11	„
2—3 „	11	„
3—4 „	16	„
4—5 „	10	„
5—6 „	1	„

Anisozytose: 31 Fälle.
Kernhaltige Rote: 23 Fälle.
Poikilozytose: 28 Fälle.
Basophile Körnelung in 8 Fällen.

Zahl der weißen Blutkörperchen:

3 000— 7 000	16	Fälle
7 000—10 000	17	„
10 000—12 000	5	„
12 000—15 000	5	„
15 000– 20 000	2	„
20 000—30 000	2	„

Weiße Blutk. prozentual meist normal.
Myelocyten in 7 Fällen.
Resistenz der roten Blutkörperchen gegen hypotonische NaCl-Lösg.
Größtes angegebenes Maximum: 0,28.
Kleinstes „ Minimum: 0,78.
Wassermann bei 13 untersuchten Fällen 2 mal positiv.
Viskosität des Blutes, wenn untersucht, 4,2—5,8.
Haemolysine:

Isolysine	vorhanden in	9 Fällen
	fehlend „	16 „
Autolysine	vorhanden „	8 „
	fehlend „	17 „
Autoagglutination	vorhanden „	2 „
	fehlend „	3 „

Tabelle II

zeigt Blut- und Urinverhältnisse des vorliegenden Falles
vom 15. Nov. 19 bis 21. Jan. 20.

Rote Blutkörperchen am 15. 10. Zahl 3,6 Mill., sinkt nach der Operation bis zum 20. 12. bis auf 3,1 Mill., steigt dann langsam bis zum 21. 1. auf 4,3 Mill.

Weiße Blutkörperchen. Am 6. 12. 9800. Nach der Operation: am 12. 12. 12000, am 28. 12. 19000, am 21. 1. 17000.

Haemoglobingehalt: am 15. 10. 75 %. Nach der Operation Sinken bis 20. 12. auf 60 %. Dann Steigen bis 21. 1. auf 65 %.

Resistenz der gewaschenen roten Blutkörperchen:

15. 10. 0,74—0,40.
6. 12. 0,74—0,42.
22. 12. 0,62—0,40.
16. 1. 0,60—0,38.

Haemolysine: 6. 12. Isolysine: Spuren? Autolysine: keine.
22. 12. „ deutlich. „ deutlich.
16. 1. „ keine. „ keine.

Weiße Blutkörperchen prozentual gezählt: 15. 10. Neutro. 63, Lympho. 26, Eosino. 2, Mononukl. 6, Übergang. 3, Normobl. 2. 21. 1. Neutro 34,5, kleine Lympho. 54,8, große 5,7, Monocyten 2,8, Mast. 0,3, Eosino. 1,9.

Gelbfärbung am 14. 12. ganz geschwunden.

Faeces immer gefärbt.

Urobilin im Urin vom 15. 10. bis 6. 1. vorhanden, ab 10. 1. Spuren. Bilirubin stets —.

Am 16. 12. Eiweiß und viele granulierte Zylinder im Urin, auch Methaemoglobin. Am 22. 12. Eiweiß spärlicher. Am 28. 12. —.

Tabelle III

zeigt Temperaturkurve.

Vom 8. 12. an, dem Tage der Operation, steigt die Temperatur am 9. 12. auf 39 °, am 17. auf 40,5 °, mit täglichen Remissionen bis zu 3 Graden. Vom 29. 12. bis 8. 1. unter 37 °. Vom 9. 1. bis 15. 1. Steigerungen bis 39 °. Allmählicher Abfall bis zum 23. 1. um 37 °.

Tabelle IV.

Ergebnisse der Milzexstirpationen.

Nach Milzexstirpation bei haemolytischem Ikterus:

geheilt: 9 Fälle,
gebessert: 3 Fälle,
nicht geheilt: 3 Fälle.

Ein Fall von Pollitzer. „Ikterus ist geschwunden. Koliken, die früher in größerem Intervall in der Lebergegend auftraten, jetzt täglich."

Zwei Fälle von Gerhardt (Nr. 20. 21).

Fall 1. 38 Jahre, männlich. Erworbener haem. Ikt. Am 22. 8. 17 splenektomiert, am 9. 12. gebessert. Rote Bl. von 2 auf 4,3 Mill. gestiegen. Am 27. 3. 18 wieder gelb. Leibschmerzen, Erbrechen.

Fall 2. 30 Jahre, männlich. Nach etwa 9 Monaten: Allgemeinzustand und Blutbefund wie vor der Operation.

Literatur.

1. Abrami, Gazette des hôpit. S. 1438. 1908. Un cas d'ictère hémolytique congen et famil.
2. Antonelli, Policlinico. 1913. S. 97. La semaine médicale v. 13. XI. 12. Effets de la splenectomie sur une forme particulière d'ictère hémolytique acquis.
3. Armand Delille, La semaine médicale 1909. No. 7. Un cas d'anémie splénomegalique avec fragilité globulaire.
4. Banti, La semaine médicale. 1912. No. 23. La splénomegalie hémolytique.
5. Beckmann, Archiv f. klin. Med. 126. S. 305. 1918. Über Isolysine und Autolysine bei haemolytischem Ikterus.
6. Benjamin und Sluka, Berl. Klin. Wochenschr. 1907. S. 1056 Nr. 34. Über eine chronische mit Ikterus einhergehende Erkrankung des Blutes.
7. Bettmann, Münchn. Med. Wochenschr. 1900. S. 791. Nr. 23. Über eine besondere Form des chronischen Ikterus.
8. Bittorf, Kongress Inn. Medizin. 1914. 31. Kongr. Zur Pathogenese des chronischen haemolytischen Ikterus.
9. Brulé, J. D. Paris 1909. Les ictères hémolytiques acquis.
10. Bürger, Verhandl. Kongr. Inn. Med. 30. Kongr. 1913. Splenektomie bei Fall von erworbenem haemolytischen Ikterus.
11. Chauffard, Semaine médicale 1907 No. 3. S. 25. Pathogénie de l'ictère congénitale de l'adulte.
12. —, Bull. de l'Academie de médicine. 28. III. 11. Diskussion zu Gaucher.
13. — et Fiessinger, Semaine médicale 1907. S. 551. No. 46. Ict. congén. hémolyt. avec lésions globulaires.
14. —, Troisier et Giraud, Sem. médicale 1909. No. 8. Des rapports de certaines anémies splénomagaliques avec l'ictère hémolytique congénital.
15. Claus und Kalberlah, Berl. Klin. Wochenschr. 1906. S. 1471. Nr. 46.
16. Daumann und Pappenheim, Über chronischen Ikterus.
17. Decastello, Verhandlungen Kongr. inn. Med. 30. Kongr. 1913. Diskussion zu Kahn. Splenektomierter Fall von erworbenem haemolytischen Ikterus.
18. Eppinger, Münchn. Med. Wochenschr. 1914. S. 1203. Vorstellung Fall von erworb. Ikterus splenektomiert.
19. Gaucher et Giroux, Bull de l'Acad. de méd. 1911. 28. III. Sur la nature de l'ictère syphilitique.
20. Gerhardt, Münchn. Med. Wochenschr. 1917. S. 55 und 687. Fall von haemolytischem Ikterus. Milz exstirpiert.
21. —, Grenzgebiete, 31. Bd. Heft 5. Beitrag zur Lehre vom haemolytischen Ikterus.

22. Gilbert, Castaigne et Lereboullet, Sem. méd. 1900. S. 281.
23. —, Lereboullet, Des ictères acholuriques simples. Gaz. Hebdomad. de Méd. et de Chir. 11. XI. 00.
24. —, — et Herscher, Soc. méd. des hôp. 1907. 15. XI.
25. Graf, Dtsch. Zeitsch. f. Chirurgie. 1914. S. 462. Zur chirurgischen Therapie des haemolytischen Ikterus.
26. Hayem, Soc. méd. des hôp. 1908. 24. I. Gaz. des hôp. 131. 1908. Ictère chron. splénomégalique.
27. —, Bull. de l'Acad. de Méd. v. 28. III. 11. Diskussion zu Gaucher.
28. Hirschfeld und Weinert, Berl. Klin. Wochenschr v. 1. Juni 14. Klin. u. experiment. Untersuchungen über den Einfluß der Milz etc.
29. Huber, Berl. Klin. Wochenschr. 1913. S. 681. Über Blutveränderungen bei haemolytischem Ikterus.
30. Hymans v. d. Bergh u. Snapper, Berl. Klin. Wochenschr. Nr. 24. 1914. S. 1109. Untersuchungen über den Ikterus.
31. Hynek, Folia haematologica VI. 309. 1908. Drei Fälle von chron. Ikterus mit Milztumor ohne Bilirubinurie. Referat.
32. Kahn, Kongr. f. inn. Med. 1913. Über haemolytischen Ikterus und seine Beeinflußung durch Splenektomie.
33. Kleinschmidt, Jahrb. f. Kinderheilkunde. 1915. I. Aplastische haemolytische Anaemie etc.
34. —, Jahrb. f. Kinderheilkunde. 1916. IV. Zur Klinik der kongen. haem. Anaemie.
35. Krannhals, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 81. 1904. Über kongenitalen Ikterus mit chronischem Milztumor.
36. Kumpiess, Ztschr. f. exp. Med. 1914. III. Bd. Morbus Banti u. haemolytischer Ikterus.
37. Lafforgue, Chalier, Le progrès médical. No. 39. 1912. Ictère palustre sans fragilité globulaire.
38. Lereboullet, La sem. Méd. 1900. Un cas d'ictère familiale.
39. Leuret, Thèse Bordeaux 1904/05. Etude sur quelques cas d'ictère des Nouveau nés
40. Lichtwitz, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1912. Über chronischen acholurischen Ikterus mit chron. Splenomegalie.
41. —, Verhandl. Kongr. innere Med. 30. Kongr 1913. Diskussion zu Kahn.
42. Lommel, Verhandl. Kongr. inn. Med. Disk. zu Kahn. Haemolytischer Ikterus ohne Resistenzverminderung.
43. Lüdke, Kongr. inn Med. 1914. 31. Klin. u. experiment. Untersuchungen über haem. Ikterus.
44. —, Münchn. Med. Wochenschr. 1918. S. 1098. Klin. u. exp. Untersuch. über haem. Ikt.
45. Macaigne et Vallery Radot, Gaz. des hôp. 1911 S. 1080. Anémies et hémolysine chez un tuberculeu.
46. —, —, Gaz. des hôp. 1911 S. 1219. Forme intermédiaire entre les ictères hémolytiques acquis et les ictères hém. congénitaux.
47. Macintosh, Falconer and Anderson, Edinb. Med. Journ. 1911. Congenital family cholaemia.

48. Maliva, a) Deutsche Med. Wochenschr. 1913 S. 154 Nr. 4. Der kongenitale familiäre Ikterus.
b) Med. Klinik 1913. S. 297. Beiträge zur Kenntnis des Ikterus neonatorum.
49. Micheli, Folia haematol. 10. 1911. Pathologica 1909. No. 20—21. Note histologiche su di un caso di splenomegalia con ittero cronico acquisito.
50. —, Wien. Klin. Wochenschr. v. 7. IX. 1911. Splenektomieeffekte bei erworbenem haemolyt. Ikterus.
51. Morawitz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 88. 1907. Über atypische schwere Anaemien.
52. Minkowski, Kongr. inn. Med. 1900. Über eine unter dem Bilde eines chronischen Ikterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affektion.
53. Möeller, Berl. Klin. Wochenschr. 1906. Nr. 50. Bericht über den weiblichen Fall von Strauß (s. d.).
54. —, Berl. Klin. Wochenschr. 1908. Nr. 36. Über chron. acholurischen Ikterus mit Splenomegalie.
55. Nägli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1919. S. 407 ff.
56. Mosse, Berl. Klin. Wochenschr. Nr. 15. 1913. Zur Frage des haemolyt. Ikterus.
57. Neuda, Münch. Med. Wochenschr. 1914. S. 1483.
58. Oettinger, Gaz. des hôp. 1908. S. 1437. Sur un cas d'ictère hémol. acquis.
59. Parisot et Heully, Sem. Méd. 1913 No. 8. Le traitement des ictères hémolyt.
60. Parkes, Weber u. Dorner, Fol. haematol. IX. Heft 3.
61. Pick, Wien. Klin. Wochenschr. 1903. S. 493. Nr. 17. Über hereditären Ikterus.
62. Pollack, Wien. Klin. Wochenschr. 1908. S. 1489. Nr. 26. Über chron. familiären acholurischen Ikterus.
63. Pollitzer, Wien. Klin. Wochenschr. 1913. S. 952. Nr. 23. Splénomegalia haemolytica. Exstirpiert.
64. Poynton, The Lancet 1910. 15. Jan. Congenital family cholaemia etc.
65. Römer, Münchn. Med. Wochenschr. 1914. S. 501. Über Milzexstirpation bei haemol. Ikterus etc.
66. Roth, Deutsch. Arch. 106, 1912, S. 137 und Ztschr. f. klin. Med. 1912. 76. Bd. S. 23. Über merkwürdige Erytrozyteneinschlüsse bei einem Fall von Milzexstirpation.
67. —, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 110. Bd. S. 77. Zur Frage des „Ictère hémolysinique" (Chauffard).
68. Sabrazès et Leuret, Société biol. 1908. 14. III. Hématies granuleuses et polychromatophilie dans l'ictère des nouveau nés.
69. Schmidt, M. B., Verhandl. der deutsch. Pathol. Ges. v. 23. III. 14. Der Eisenstoffwechsel nach Milzexstirpation.
70. —, Sitzungsber. d. physikal. medizin. Ges. Würzburg v. 13. XII. 16. Milz u. Leber in ihrer Bedeutung zum Blutabbau.

71. Senator, Kongr. f. inn. Med. 1900. Diskussion zu Minkowski.
72. Schlagenhaufer, Virch. Arch. f. pathol. Anat. u. klin. Med. 1907. Bd. 187. S. 125. Über meist familiär vorkommende histologisch-charakteristische Splenomegalie.
73. Schottmüller, Münchn. Med. Wochenschr. Nr. 14. 1905. Über Ikterus im allgemeinen u. Extrauteringravidität im besonderen.
74. Stejskal, Wien. klin. Wochenschr. 1909. S. 661. Über haemol. Ikterus u. über das Auftreten haemol. Vorgänge usw.
75. —, Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 49. Über den Nachweis u. die klin. Bedeutung haemolytischer Erscheinungen.
76. Strauss, Berl. Klin. Wochenschr. 1906. Nr. 50. Über erworbene Formen des chron. acholurischen Ikterus mit Splenomegalie.
—, Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 36. Zusatz zu vorigem.
77. Strümpell, Münchn. Med. Wochenschr. 1911. S. 485. Nr. 9. Vorstellung eines Falles von erworb. haemol. Ikterus.
78. Tixier, Soc. biol. 1908 v. 18. I. Gaz. des hôp. v. 91. 1908. Réaction de la moelle osseuse dans un cas d'ictère hémolytique.
79. Troisier, 1909 8. V. Urobilinhémie d'origines hémolytique. Compt. rend. des scéances et mémoires de la soc. biol.
1911. 27. V. Ictères hém. avec Polyglobulie.
80. Türk, Vorlesungen 1912. Bd. II. 2.
81. —, Deutsche Med. Wochenschr. 1914. S. 371. Die Bedeutung der Milz bei anaemischen Zuständen in bezug auf Pathogenese u. Therapie.
82. Urbino, La semaine méd. 1912. Sur quelques cas de la maladie de Banti.
83. Vaquez, La semaine méd. No. 46 v. 13. XI. 07. S. 551. Ictère chronique acholurique avec splénomégalie.
84. Vollenweider, J. D. Zürich 1914. Über familiäres Auftreten von angeborener Leukämie.
85. Weber u. Dorner, The Lancet 1910. 22. I. Four vases of congenital acholuric Jaundice in one family.
86. Widal, Bull. de l'Acad. de Med. 28. III. 11. Disk. zu Gaucher.
87. , Abrami et Brulé, Gaz. des hôp. 1908. S. 525. Autoagglutination des hématies dans l'ictère hémol. acquis.
88. — et Ravaut, Gaz. hebd. de méd. et de chir. 1902. Tome 7, 2. Ictère chron. acholurique congénital etc.
89. —-Weissenbach, Soc. biol. 26. Juli 13. Contribution à l'Etude des sensibilatrices hémolytiques naturelles du sérum humain etc.
90. Worobjeff, Ref. Fol. haem. VI. 110. 1908. Icterus chronicus acholuricus.

91. Giffin, Clinical notes on splenectomy. Zentralbl. f. Chir. Nr. 50. 1915.
92. Schon, Über Milzexstirpation, Zentrlbl. f. Chir. Nr. 5. Nr. 17.